

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

THERAPIE DER HYPERPROLAKTINÄMISCHEN STERILITÄT MIT BROMOCRIPTIN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Peter Höllein

aus Burglengenfeld

1983

1983 № 390



Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

THERAPIE DER HYPERPROLAKTINÄMISCHEN STERILITÄT MIT BROMOCRIPTIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

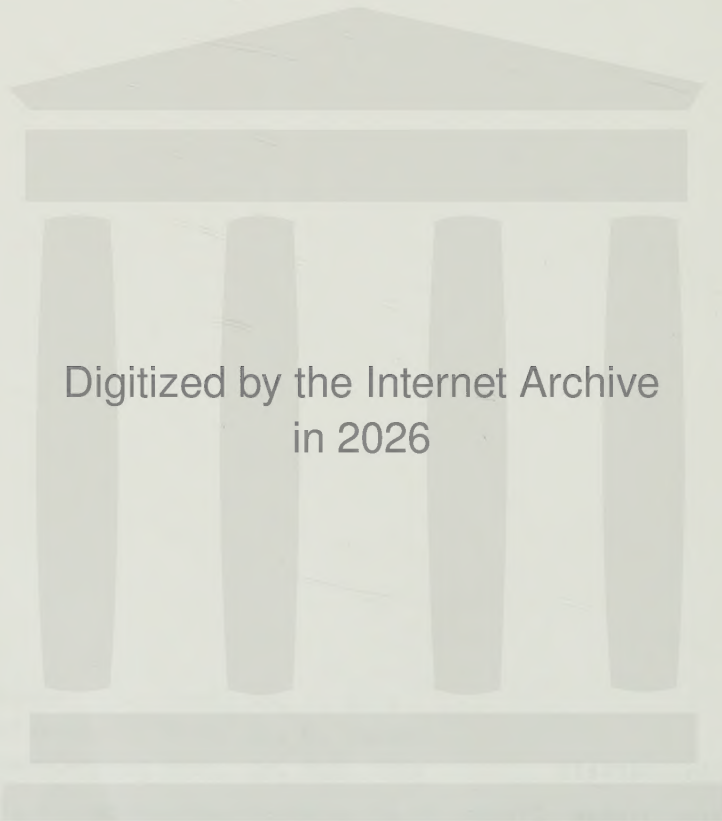
vorgelegt von
Peter Höllein
aus Burglengenfeld

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. H. Becker
Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.1983

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0092

I n h a l t s ü b e r s i c h t

	Seite
EINLEITUNG	4
1. LITERATUROBERSICHT	7
1.1. Allgemeines über Prolaktin	7
1.1.1. Chemischer Aufbau des Prolaktins	7
1.1.2. Bestimmung des Prolaktins	8
1.1.3. Physiologische Ursachen von Prolaktinsekretionsschwankungen	10
1.1.4. Regulation der Prolaktinsekretion	12
1.2. Pathologische Veränderung des Prolaktinspiegels und deren klinische Bedeutung	14
1.2.1. Pathologische Ursachen der Hyperprolaktinämie	14
1.2.2. Stimulation und Inhibition der Prolaktinsekretion	16
1.2.3. Klinische Symptome und Bedeutung der Hyperprolaktinämie	18
1.3. Die Bedeutung des Prolaktins in der Sterilitätsdiagnostik	22
1.4. Therapie der Hyperprolaktinämie	24
1.4.1. Neurochirurgische Therapie	24
1.4.2. Medikamentöse Therapie mit Bromocriptin	25
1.4.3. Erfolge der Bromocriptintherapie	28

	Seite
2. ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN	30
2.1. Das Patientenkollektiv	30
2.2. Symptome bei Hyperprolaktinämie	31
2.3. Erfolge der Bromocriptintherapie	33
2.4. Mißerfolge der Bromocriptintherapie	37
2.5. Verträglichkeit des Bromocriptin	38
3. DISKUSSION	39
4. ZUSAMMENFASSUNG	43
LITERATURVERZEICHNIS	44

EINLEITUNG

Die Entwicklung der Medizin mit ihren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten hat auf das 20. Jahrhundert entscheidenden Einfluß genommen.

Die Tatsache, daß es vor 10 Jahren zum erstenmal gelang, humanes Prolaktin in hochgereinigter Form aus menschlichen Hypophysen zu extrahieren (LEWIS et.al 1971), die daraus folgenden neuen Erkenntnisse der Pathophysiologie der Prolaktinsekretion, sowie die Fortschritte der neurochirurgischen und neuropharmakologischen Therapie der Hyperprolaktinämie, beweisen einmal mehr, daß dieser Fortschritt auf dem medizinischen Sektor keineswegs zum Stillstand gekommen ist.

Man kann ohne Übertreibung feststellen, daß sich innerhalb der Endokrinologie die Prolaktinforschung in den letzten Jahren am schnellsten weiterentwickelt hat.

Bereits in den dreißiger Jahren konnte das Prolaktin erstmals in relativ reiner Form aus Schafhypophysen isoliert werden. Es blieb vorerst ein "Säugerhormon", was sich nicht zuletzt in Bezeichnungen wie "luteotropes Hormon, lactogenes Hormon, Mammotropin" und schließlich auch "Prolaktin" dokumentierte. Den be-

scheidenen Ansätzen, das Prolaktinsystem in die Brutpflegephysiologie niederer Wirbeltiere zu integrieren (NOBLE, KUMPF und BILLINGS 1936, 1938) wurde leider wenig Beachtung geschenkt. Der durch NOBLE, KUMPF und BILLINGS eingeschlagene Weg in der Erforschung des Prolaktins führte erst 30 Jahre später durch FIEDLER und BLOM (1964, 1965) zum Ziel. Von diesem Zeitpunkt an entwickelte sich das Interesse am Prolaktin explosionsartig. So hielten Erkenntnisse in der Erforschung des Prolaktins in der humanmedizinischen Endokrinologie Einzug, und der bis 1970 bestehende Diskurs über die Frage, ob auch der Mensch ein eigenständiges laktotropes Hormon des Hypophysenvorderlappens besitzt, konnte 1971 mit der Isolierung humanen Prolaktins aus menschlichen Hypophysen ein Ende gesetzt werden. (HWANG et al. 1971, LEWIS et al. 1971). Das bis 1971 in der Medizin nur akademisches Interesse beanspruchende Peptid avancierte nicht nur mit dem Beweis seiner Eigenständigkeit im menschlichen Organismus zu einem klinisch höchst relevanten Hormon, sondern auch mit der Entwicklung von Pharmaka, insbesondere Bromocriptin, die eine gezielte Beeinflussung der Prolaktinsekretion beim Menschen ermöglichen (del POZO und FLÖCKIGER, 1973). Auf Grund

dieser Erkenntnisse konnte man in der Sterilitätsdiagnostik bei Frauen erhebliche Fortschritte erzielen. In einem 1976, bereits vier Jahre nach der Entdeckung des Hormons, von der WHO erarbeiteten Schema wird die Prolaktinbestimmung als erster diagnostischer Schritt empfohlen. Auch in der Therapie der hyperprolaktinämischen Sterilität erreicht man heute sowohl medikamentös als auch neurochirurgisch gute Ergebnisse.

Diese Arbeit hat es sich zur Aufgabe gestellt, die Erfolge der medikamentösen Sterilitätstherapie mit Bromocriptin zu untersuchen und die Erkenntnisse klinisch-experimenteller Untersuchungen anderer Autoren zu diskutieren und kritisch zu würdigen.



1. LITERATUROBERSICHT

1.1. ALLGEMEINES OBER PROLAKTIN

1.1.1. CHEMISCHER AUFBAU DES PROLAKTINS

Bis 1971 bestand die Meinung, daß der Mensch kein eigenes Prolaktin besäße und daß das Wachstumshormon (hGH) selbst das laktotrope Hormon des Menschen sei. Diese Annahme beruhte wohl auf der Tatsache, daß sowohl hGH als auch hPRL einen laktotropen Effekt aufweisen. Die Struktur des hGH ist der des hPRL ähnlich, aber 1971 gelang es LEWIS, mit der Isolierung des Prolaktins die Eigenständigkeit dieses Hormons auch beim Menschen nachzuweisen.

Es handelt sich bei dem humanen Prolaktin um ein einkettiges Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von 22000, das aus 198 Aminosäuren und 3 Disulfidbrücken besteht (SHOME u. PARLOW, 1977). Die strukturelle Ähnlichkeit des hGH mit dem hPRL spricht für ein gemeinsames Urpeptid; das phylogenetisch ältere Prolaktin hat seine Struktur bei den verschiedenen Spezies kaum verändert, verglichen mit dem jüngeren Wachstumshormon, dessen Struktur bei verschiedenen Spezies erheblich divergiert (K.v.WERDER et al).

Die Schwierigkeit bei der Aufklärung der hPRL-Struktur erklärt sich aus den niedrigen hypophysären

Gehalt des Hormons. Im Gegensatz zum hGH, bei dem ca 5 mg pro Hypophyse nachgewiesen werden, können beim hPRL nur etwa 150-300 ug pro Drüse extrahiert werden. (K.v.Werder et al).

1.1.2. Bestimmung des Prolaktins

Die ersten Versuche, das Prolaktin zu untersuchen, führte man mit dem sogenannten Taubenkropfsack-Essay durch. Dieser sehr empfindliche in vivo-Bioessay dient heute lediglich zur Eichung von Prolaktin-Präparaten (K.v.WERDER et al). Bei den in vitro Bioessays wird Mammasgewebe schwangerer Mäuse oder Kaninchen in Gewebezucht gehalten und als Endpunkt histologische bzw. biochemische Parameter verwendet (J.SPONA 1978). Eine weitere Versuchsmethode stellt der Radioligand-Rezeptoressay (RRA) dar, bei dem Zellmembran-Präparationen aus Ratten- und Kaninchenleber verwendet werden. Die in vivo- und in vitro Bioessays und der RRA haben eine nur relativ geringe Empfindlichkeit und weisen eine ungenügende Spezifität in Hinblick auf humanes Plazentalaktogen und Wachstumshormon auf. Erst die Entwicklung der radioimmunologischen Methoden, die sich durch hohe Spezifität und große Empfindlichkeit auszeichnen, ermöglichten der routinemäßigen

Prolaktinbestimmung den Einzug in den diagnostischen Alltag der Medizin. Es wird dabei hypophysäres hPRL als Antigen zur Immunisation, als markiertes Antigen und als Standard verwendet (HWANG et al 1971). Ein 1975 erstmals eingeführter hPRL-Radioimmunoassay beruht auf einem homologen System mit einem Antikörper gegen die sogenannte "little" Fraktion des Serum-hPRL (J.SPONA 1978). Die Prolaktinkonzentration im Serum wird entweder in Nanogramm einer Referenzpräparation, oder aber in Mikroeinheiten des Research Standards A 71/222 (v.WERDER K. 1977) angegeben. Auf diese Standards bezogen, gibt K.v.WERDER einen Normalbereich des Prolaktinspiegels zwischen 1 und 30 bzw. 20-600 uE/ml an. In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben für den Normalbereich. G. TSCHERNE und J. SPONA geben einen oberen Grenzwert von 25 ng/ml an, P.J. KELLER, COELING BENNINK und BADANO et al, beziehen ihre Angaben auf einen Normalbereich von 5-20 ng/ml, R. GÜSER et al stützen sich auf Werte unter 15 ng/ml bzw. 450 uIE, währenddessen bei den Messungen in der Universitäts-Frauenklinik Erlangen ein oberer Grenzwert von 9 ng/ml (nach Stimulation 35 ng/ml) zu Grunde liegt. Diese unterschiedlichen Angaben können durch die Verwendung unterschiedlicher Standards in den Meßsystemen zustande kommen. In den eigenen Ausführungen

dieser Arbeit beziehen sich die angegebenen Prolaktinwerte auf den in der Universitäts-Frauenklinik Erlangen verwendeten Standard, mit einem Normalbereich von 4-9 ng/ml.

1.1.3. PHYSIOLOGISCHE URSACHEN DER PROLAKTIN- SEKRETIONSSCHWANKUNGEN

Ein ganz wesentlicher Punkt, der bei der Messung des Prolaktinspiegels beachtet werden muß, ist der circadiane Rhythmus des Prolaktin-Serumspiegels. J.SPONA beschreibt hPRL-peaks zwischen 5⁰⁰ und 6⁰⁰ morgens. Um ca. 12.⁰⁰ wird ein Tiefpunkt erreicht, dem bis etwa 2⁰⁰ morgens ein langsames und zwischen 2⁰⁰ und 5⁰⁰ ein rasches Ansteigen folgt (J.SPONA 1978).

J.SPONA berichtet über einen zyklusabhängigen Prolaktinspiegel und einen deutlichen "peak" in der Zyklusmitte bei einigen wenigen Frauen, während andere Autoren keinen Hinweis auf eine zyklusabhängige Prolaktinsekretion fanden (K.v.WERDER 1977).

Weitere physiologische Ursachen erhöhter Prolaktinspiegel, die bei einer nur einmaligen Messung durchaus zu falsch positiven Aussagen führen können, sind in Tab. 1 zusammengefaßt:

Tabelle 1

PHYSIOLOGISCHE URSACHEN ERHÖHTER PROLAKTIN-
SEKRETION (E. FLOCKIGER)

Schlaf

körperliche Tätigkeit

Stress

Hypoglycämie

Reizung der Brustwarzen (Saugreiz .postpartum)

Coitus

Oestrogene

Schwangerschaft

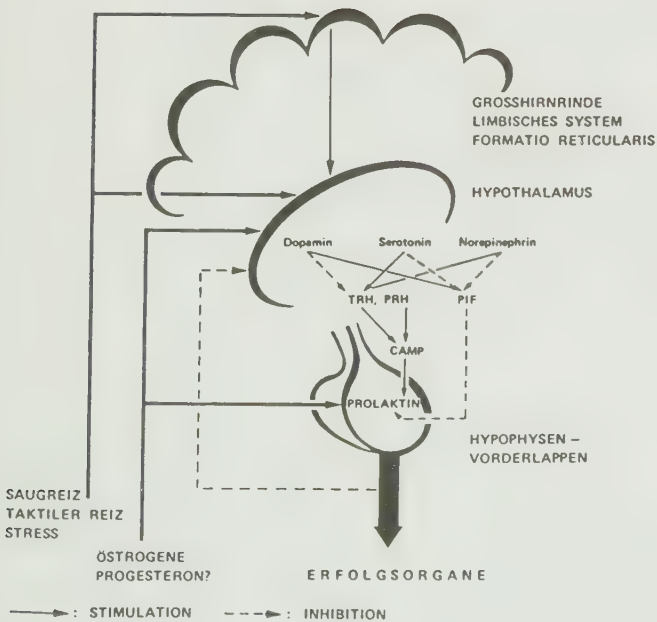
Postpartale Laktation

Prae- und Perinatalphase des Kindes

1.1.4. REGULATION DER PROLAKTINSEKRETION

Abbildung 1:

Reglerkreis für die Prolaktinsekretion
aus dem Hypophysenvorderlappen
(nach A. SCHMOLCK et al).



Im Gegensatz zu allen anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens, wird die Sekretion von Prolaktin vorwiegend inhibitorisch geregelt (H.K. RJOSK et al 1979). Dabei erfolgt die Hemmung der Prolaktinsekretion durch den Prolaktininhibiting-Faktor (PIF), der in den basalen Anteilen des Hypothalamus unter Einfluß von Dopamin abgegeben wird und über die im Hypophysenstiel verlaufenden hypophysären Portalgefäße zu den prolaktinproduzierenden Zellen gelangt. (K.v.WERDER 1977, RJOSK 1979). Man nimmt an, daß es sich bei dem PIF um kein einheitliches Molekül handelt. Ein PIF scheint Peptidcharakter zu haben, ein anderer wird durch das Dopamin selbst repräsentiert. Eine weniger wichtige Rolle spielt vermutlich ein noch nicht definiertes "Prolaktin-releasing-Hormon".

1.2. PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DES PROLAKTIN-
SPIEGELS UND DEREN KLINISCHE BEDEUTUNG

1.2.1. PATHOLOGISCHE URSACHEN DER HYPERPROLAKTINÄMIE

Tab.2. Pathologische Ursachen der Hyperprolaktinämie:

E. FLOCKIGER

primärer Hypothyreoidismus

hypothalme Störung:

Chiari-Frommel-Syndrom

Argonz-Ahumada-del Castillo Syndrom

Sarkoidose

Hypophysen-Tumoren:

Forbes-Albright-Syndrom

Akromegalie

M.Cushing and Nelson Syndrom

Hypophysenstieldurchtrennung

Leber-Zirrhose

Nierenversagen

sekundär nach Infektionskrankheiten

Enzephalitis

Thoraxtrauma

Ektopische Sekretion maligner Tumoren

Nahezu jede hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung kann zu einer Hyperprolaktinämie führen. Pathologisch gesehen, kommt es dabei zu einer Störung der Synthese bzw. des Transportes des PIF, oder zu einer autonomen Prolaktinproduktion der Hypophyse (Tabelle 2). Die Hyperprolaktinämie bei Hypothyreosen wurde bis jetzt noch nicht endgültig geklärt; ebenso wurden bei Nierenversagen in 20 % der Fälle eine Hyperprolaktinämie nur empirisch festgestellt (H.P.G. SCHNEIDER et al). Weiterhin können entzündliche Prozesse wie Enzephalitiden und Meningitiden oder vaskuläre Störungen der Hypophyse z.B. nach Traumen, zu einer Entkoppelung des Hypothalamo-Hypophysären Systems mit verstärkter Prolaktinsekretion führen.

1.2.2. STIMULATION UND INHIBITION DER PROLAKTIN-
SEKRETION

Tabelle 3: Stimulatoren und Inhibitoren der Prolaktin-
sekretion (E. FLOCKIGER 1977)

Stimulatoren	Inhibitoren
Neuroleptika: Phenothiazine Thioxanthene Dibenzooxazepine Dibenzothiazepine Buthyrophenone Buthypiperidine Sulpirid Tetrabenazin	Antiparkinsonika: L-Dopa Piripedit Prolaktin Sekretionshemmer: Bromocriptin CB154(Sandoz) Legotril (Lilly 83636) Test-Substanzen: Apomorphin
Antidepressiva: Imipramin Amitryptilin	
Histaminantagonisten: Meclozin Tripelenamin	
Antisymphotonica: Reserpin α -Methyldopa	
Antiemetika: Metoclopramid	
Varia: TRH Östrogen	

Viele der in Tabelle 3 aufgeführten Stimulatoren weisen pharmakologisch ein kompliziertes Wirkprofil auf; es sollen hier nur die wichtigsten Wirkmechanis-

men dieser Pharmaka erläutert werden; die meisten Verbindungen inhibieren die dopaminergen Prozesse, d.h. einerseits hemmen sie die Ausschüttung von PIF im Hypothalamus, zum anderen neutralisieren sie an der Hypophyse die PIF-Dopamin-Wirkung (K.v. WERDER et al). Die Antisymphotonica Reserpin und Methyldopa verhindern das Auffüllen der Dopaminspeicher. TRH stimuliert nicht nur die TSH-Sekretion, sondern ist gleichzeitig der potenteste bekannte Stimulator der Prolaktinsekretion; es wirkt direkt auf die prolaktinproduzierenden Zellen und wird in der Klinik zur Beurteilung der "Prolaktinreserve" der Hypophyse verwendet. Auch die Zufuhr von Östrogenen verursacht eine Anhebung des Prolaktinspiegels. Es wird angenommen, daß der Angriffspunkt der Östrogene sowohl hypothalam als auch hypophysär sei; der exakte Wirkmechanismus bedarf allerdings noch der Abklärung (FLOCKIGER et al). Bei der Betrachtung der Tabelle 3 scheint die Auflistung der Stimulatoren der Prolaktinsekretion vergleichsweise zu den Inhibitoren weit mehr imponierend, für die klinische Bedeutung jedoch sind die Inhibitoren sicherlich nicht weniger wichtig. Der die Blut-Hirnschranke passierende Dopaminvorläufer L-DOPA wurde primär als Antiparkinsonmittel verwendet, bis sich herausstellte, daß dieser Präkursor des Neurotransmitters Dopamin senkende Wirkung auf den Prolaktin-

spiegel - wenn auch nur kurzfristig - zeigte.

Als die bedeutenste Gruppe müssen hier die Mutterkornalkaloid-Derivate genannt werden. Die 8-12 h andauernde Suppression des Prolaktinspiegels und die relativ gute Verträglichkeit verlieh dieser Stoffklasse die höchste klinisch-therapeutische Relevanz; allen voran wird das Bromocriptin (siehe Kapitel IV) als der bedeutendste Vertreter, am häufigsten verwendet.

1.2.3. KLINISCHE SYMPTOME UND BEDEUTUNG DER HYPER- PROLAKTINÄMIE

Tabelle 4: Klinische Symptomatik der Hyperprolaktin-
ämie bei Frauen (EVERSMANN et al 1978,
GÜSER et al 1980)

Amenorrhoe

Zyklusstörungen

Anovulation

Corpus luteum Insuffizienz

Galaktorrhoe

Libidostörungen

Hirsutismus

Akne

Hypothyreose

Gynäkomastie

anhaltender Kopfschmerz

Sehstörungen

Die in Tabelle 4 aufgelisteten Leitsymptome prolaktinbedingter Erkrankungen, geben Anlaß zur Prolaktinbestimmung.

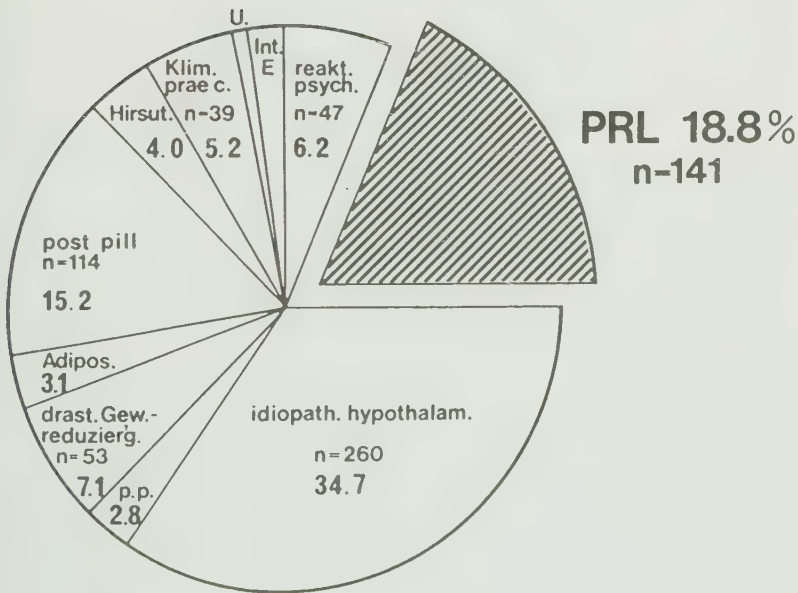
Als klinische Leitsymptome einer Infertilität sind die Amenorrhoe, die Anovulation und die Corpus-luteum-Insuffizienz anzusehen.

Krankheitsbilder wie das Argonz-del-Castillo-Syndrom, das Chiari-Frommel-Syndrom und das Forbes-Albright-Syndrom, können jetzt nach Kenntnis der Pathophysiologie der Prolaktinsekretion als eine einheitliche Erkrankung aufgefaßt werden (K.v.WERDER 1977). Der Mechanismus, nach dem erhöhte Prolaktinkonzentrationen die ovarielle Regulation stören, bedarf noch der endgültigen Abklärung.

Abbildung 2: (H.K. RJOSK et al, 1979)

Klinische Bedeutung der Hyperprolaktinämie für die sekundäre Amenorrhoe (750 Patientinnen)

(p.p. = normoprolaktinämische postpartale Amenorrhoe; U = Uterine Ursache gesichert; Int.E. = Internistische Erkrankung ursächlich)



Die klinische Bedeutung der Hyperprolaktinämie läßt sich durch die von RJOSK et al durchgeführten Untersuchungen an 750 Patientinnen sehr gut abschätzen. Die Prozentangaben bei den Hyperprolaktinämien, die auf die Primärdiagnose Amenorrhoe zutreffen, schwanken in der Literatur zwischen 11 und 28,4 % (G.LEYENDECKER et al).

Die hyperprolaktinämische Amenorrhoe wird von 30 bis 50 % (K.v.WERDER et al, R. GÜSER et al) von einer Galaktorrhoe begleitet, die selten spontan ist, sich aber meist durch starken Druck auf das perimamilläre Gewebe provozieren läßt. Ein weiteres klinisch sehr wichtiges Feld eröffnet die Prolaktinbestimmung in der Diagnostik des Hypophysentumors. Die Prozentzahlen der Hypophysentumoren, die bei einer Hyperprolaktinämie gefunden werden, fallen in der Literatur sehr unterschiedlich aus; so gibt GLASS et al 23,1%, RJOSK et al 28,7 % an, während FRANKS et al 47,1 % und LEYENDECKER et al sogar 58,3 % beobachtet haben.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Prolaktinbestimmung hinsichtlich Sterilitäts- und Hypophysentumordiagnostik in den letzten Jahren ungemein an Stellenwert zugenommen hat.

1.3. DIE BEDEUTUNG DES PROLAKTINS IN DER STERILITÄTSDIAGNOSTIK

1976, bereits fünf Jahre nach der Entdeckung des hPRL, empfiehlt eine Arbeitsgruppe der WHO ein Schema zur Sterilitätsdiagnostik, das die Bestimmung des Prolaktins an erster Stelle nennt.

Tabelle 5: Indikationen zur hPRL-Bestimmung
(T.EVERSMANN et al)

1. Amenorrhoe
2. Zyklusstörungen
3. Anovulatorische Zyklen
4. Galaktorrhoe
5. Libidostörungen
6. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen

Aber nicht Sterilität alleine, sondern auch die in Tabelle 5 aufgeführten Indikationen sollten in jedem Fall eine Prolaktinbestimmung nach sich ziehen. SAUTELER et al empfiehlt als ersten Schritt jedoch eine gründliche anamnestische Nachforschung nach der Einnahme von Medikamenten, die die Prolaktinsekretion beeinflusst haben könnten. Nach Ausschluß einer medikamentösen Ursache der Hyperprolaktinämie, sollte eine orthograd eingestellte, seitliche Schädelaufnahme

mit eventueller Sellatomographie der nächste Schritt im diagnostischen Vorgehen sein (T.EVERSMANN et al). T. EVERSMANN empfiehlt in seinem Schema zur Diagnostik der Hyperprolaktinämie, daß eine Hypophysenvorderrappen-Funktionsdiagnostik, eine Gesichtsfelduntersuchung und eventuell eine Computertomographie durchgeführt werden muß, sobald Hinweise auf eine intraselläre Raumforderung bestehen. Ist neuroradiologisch kein Tumor nachweisbar, sollte die Durchführung eines TRH-Belastungstests zur weiteren Abklärung dienen. WERTE um 200 ng/ml sprechen stark für ein Mikroprolaktinom, Werte bis 200 ng/ml eher für eine sogenannte funktionelle Hyperprolaktinämie (LEYENDECKER) oder auch Begleithyperprolaktinämie (K.v.WERDER). Zwischen Höhe des Prolaktinspiegels und Tumorgröße besteht eine direkte Korrelation, so daß sich häufig bereits aus dem Basalspiegel die Frage klären läßt, ob es sich um einen Tumor handelt. Man konnte empirisch feststellen, daß sich Werte über 250 ng/ml nicht mehr mit einer funktionellen Hyperprolaktinämie vereinbaren lassen; allerdings schließen leicht erhöhte Prolaktinspiegel um 50 ng/ml ein Prolaktinom nicht aus.

1.4. THERAPIE DER HYPERPROLAKTINÄMIE

1.4.1 NEUROCHIRURGISCHE THERAPIE

Wenn sich Hinweise für eine supraselläre Ausdehnung des Tumors, Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes, laterale Ausdehnung zum sinus cavernosus oder nach unten zur Keilbeinhöhle, sowie Zeichen einer Beeinträchtigung der übrigen hypophysären Partialfunktionen ergeben, so muß neurochirurgisch interveniert werden.

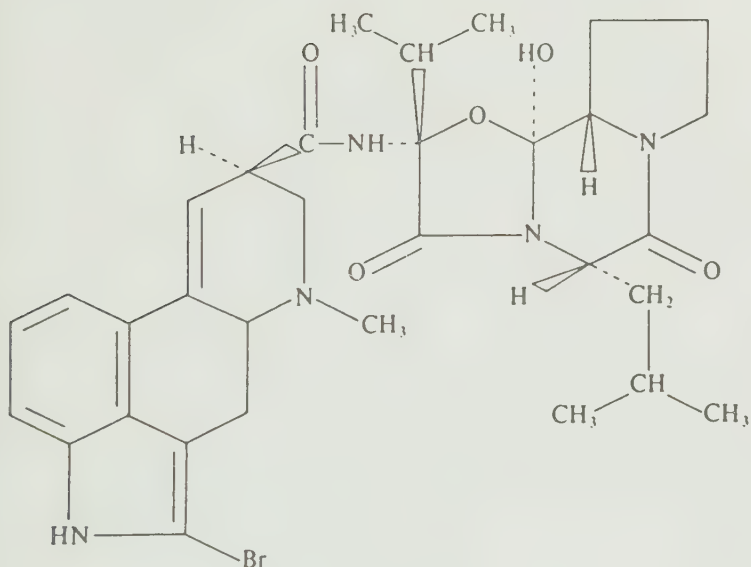
H.K. RJOSK et al berichten über die therapeutische Möglichkeit der Bestrahlung der Hypophyse mit 4500 rad oder der Implantation von Yttrium 90 in Hypophysentumoren. Diesen Methoden ist jedoch auf Grund von nicht unerheblichen Nebenwirkungen eine transfrontale bzw. transsphenoidale Extirpation des Tumors vorzuziehen. Bei dieser von HARDY entwickelten schonenden Operationsmethode, bei der das Tumorgewebe je nach Größe aus dem gesunden Hypophysengewebe geschält werden kann, muß dennoch mit einer Komplikationsrate von 0,5 - 5 % (RJOSK et al) gerechnet werden.

1.4.2. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT BROMOCRIPTIN

Noch bevor das Prolaktin als eigenständiges Hormon im menschlichen Organismus entdeckt wurde, war Bromocriptin bereits als Antiparkinson-Mittel im Handel erhältlich. Es wird jedoch heute hauptsächlich zur Therapie der Hyperprolaktinämie verwendet.

Abbildung 3: Strukturformel von Bromocriptin

(P.J. KELLER)



Für den Wirkmechanismus des synthetisch entwickelten Mutterkornalkaloids Bromocriptin (2 - Bromo - α - Ergocryptin, CB 154, Pravidel[®]) wurden 2 Angriffspunkte diskutiert.
(SCHMOLCK et al; SCHULZ et al):

- a) die direkte Hemmung der hypophysären Prolaktinsekretion,
- b) eine indirekte Prolaktinsuppression über die Stimulierung des PIF im Hypothalamus.

Die meisten Autoren führen die Wirkung des Bromocriptins auf die Unterdrückung der Prolaktinsekretion direkt in der Hypophyse zurück.

Auch L-Dopa, als Präkursor des Dopamins, besitzt eine prolaktinsenkende Wirkung, jedoch nur sehr kurzfristig, während der Dopaminagonist Bromocriptin, auf Grund seiner Ähnlichkeit in der Grundstruktur zum Dopamin als sogenanntes "starres Analogum" (O. HORNYKIEWICZ) bezeichnet, eine 8-12 h dauernde Wirkung auf die Dopaminrezeptoren entfaltet. Neuerdings stehen weitere halbsynthetische Ergotaminderivate mit dopaminerger Aktivität in Prüfung; so beispielsweise Lisuridhydrogenmaleat, das bezüglich der Prolaktinsenkung etwa zehnmal stärker ist als Bromocriptin (P.J. KELLER). Aussagen über therapeutische Vorteile zu machen, wäre allerdings noch verfrüht. Die Nebenwirkungen der Bromocriptintherapie sind im wesentlichen unbedeutend. Es kann zu leichter Nausea, Schwindelgefühl, Erbrechen oder Hypotonie kommen, besonders dann, wenn die Tabletten nicht zu den Mahlzeiten eingenommen werden;

ein Abbruch der Therapie mit Bromocriptin ist in der Regel nicht gegeben. Für eine teratogene Wirkung von Bromocriptin findet sich in der Literatur kein Hinweis. So sind bei über 300 Schwangerschaften unter Bromocriptintherapie keine vermehrten kongenitalen Mißbildungen, Spontanaborte bzw. Zwillingsgeburten beobachtet worden (T. EVERSMANN et al).

Im Allgemeinen wird eine kontinuierliche Therapie angewandt, die sich ohne Schäden ohne weiteres auf Monate ausdehnen läßt. SCHINDLER empfiehlt eine einschleichende Therapie mit einer Tagesdosis von z.B. 2 mal 1/2 Tablette täglich, ▲ 2,5 mg.

In Übereinstimmung der meisten Autoren muß langfristig oft mit weit höheren Dosen behandelt werden (5-7,5 mg) um gegebenenfalls einen Therapieeffekt zu erzielen.

1.4.3. ERFOLGE DER BROMOCRIPTINTHERAPIE

SCHMOLCK et al berichten von Galaktorrhoe-patientinnen, die nach einer Therapiedauer von einer Woche bis sechs Monate völlig beschwerdefrei wurden. Bei einem Teil der Patientinnen setzte jedoch die Milchsekretion nach Absetzen des Medikaments wieder ein,

so daß keine dauerhafte Heilung erzielt werden konnte. Laut SCHULZ sistierte bei 80 % der Patientinnen die Galaktorrhoe. Die Behandlung der hyperprolaktinämischen Galaktorrhoe mit Bromocriptin scheint, nach Meinung der Autoren, in den meisten Fällen zum Erfolg zu führen. Bei der Therapie einer primären bzw. sekundären Amenorrhoe, die durch eine Hyperprolaktinämie bedingt ist, findet man jedoch sehr unterschiedliche Auffassungen. SCHULZ konnte bei 65 % seiner Patientinnen wieder normale ovulatorische Zyklen herstellen und erreichte eine Schwangerschaftsrate von 21 %. SAUTELER et al berichten von 24 graviden Patientinnen bei einer Gesamtzahl von 75, das entspricht 32 %. KELLER gibt in seinen Ausführungen eine vollständige Normalisierung des Zyklus innerhalb von 1-3 Monaten in 80 % aller Fälle an; die Konzeptionsrate beträgt je nach Krankengut 30-60%. Eine Wiederherstellung einer normalen Ovarialfunktion in 56,6% und eine Provozierung einer Schwangerschaft in 38,8% der Fälle konnten BADANO et al bei ihrem Patientengut erreichen. STRABANEK et al beobachteten bei 76 % der behandelten Frauen eine Gravidität und COELINGH BENNINK berichten von 65 % der Fälle; von den 20 hyperprolaktinämischen und amenorrhoeischen Frauen konnte bei allen ein normaler Zyklus induziert werden.

2. ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN

2.1. DAS PATIENTENKOLLEKTIV

Die Untersuchungen wurden an der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen im Zeitraum vom 1.3.1979 bis 31.12.1980 durchgeführt. In diesen 22 Monaten wurden im endokrinologischen Labor insgesamt 5681 Prolaktinwerte bestimmt. Diese Anzahl schließt wiederholte Messungen an einem Patienten und die 25-Minuten-Stimulationstests ein. Der obere Grenzwert dieser 627 mal durchgeführten Stimulationstests liegt bei 35 ng/ml; der Normbereich bei normalen Prolaktinbestimmungen erstreckt sich von 4-9 Nanogramm Prolaktin pro ml Serum. Sämtliche in der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen durchgeführten Prolaktinbestimmungen beziehen sich auf die Methode nach JDW (Isotopen Dienst West), bei der der Standard MRC 75/504 verwendet wird.

Bei 1789 Bestimmungen lag der Wert über 9 ng/ml bzw. über 35 ng/ml nach Stimulation. Von der Anzahl der Patienten, bei denen man eine Hyperprolaktinämie feststellte, wurden 446 Frauen in der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik registriert. Diese Arbeit soll den Zusammenhang von erhöhtem Prolaktinspiegel und den daraus

resultierenden Schwangerschaften untersuchen. Um dieser Problemstellung Rechnung zu tragen, mußten die 446 Frauen in Hinsicht auf Kinderwunsch nochmals selektiert werden. So ergab sich ein Patientenkollektiv von 241 Frauen mit Hyperprolaktinämie, die alle Kinderwunsch äußerten.

2.2. SYMPTOME BEI HYPERPROLAKTINÄMIE

Von den in der Tabelle 6 aufgeführten Symptomen fällt der hohe Prozentsatz des ersten Abschnitts der Tabelle auf, der 83,6 % sämtlicher Symptome ausmacht, und der sich mit den Leitsymptomen der Hyperprolaktinämie wie Amenorrhoe, Anovulation und Corpus-Luteum-Insuffizienz zusammenfassen läßt.

Auffallend ist noch der relativ hohe Anteil der Frauen (11,5%), auf die keines der Leitsymptome zutrifft, und die wegen dringendem, oft jahrelang bestehendem Kinderwunsch trotz regelmäßigen, ovulatorischen Zyklen die Poliklinik aufsuchten.

Tabelle 6

Symptome, die die Patientinnen veranlaßten in die
Poliklinik zu kommen; es handelt sich um 241
Frauen mit Hyperprolaktinämie, die alle Kinder-
wunsch äußerten

4,2 %	Primäre Amenorrhoe
19,4 %	Sekundäre Amenorrhoe
9,6 %	Post-Pill-Amenorrhoe
7,8 %	Amenorrhoe nach Schwangerschaft
10,8 %	Oligomenorrhoe
9,1 %	Zyklusstörungen
13,3 %	Regelmäßiger Zyklus, jedoch anovulatorisch
6,6 %	Corpus-Luteum-Insuffizienz
3 %	Zwischenblutungen; Menstruationsbeschwerden

11,5 %	Sterilität bei regelmäßigen ovulator. Zyklen
0,6 %	Adenomverdacht
0,6 %	Stein-Leventhal-Syndrom
0,6 %	Pillenchloasma
1,2 %	Hirsutismus
1,2 %	Mammaknoten
0,6 %	Migräne

2.3. ERFOLGE DER BROMOCRIPTINTHERAPIE

Von diesen 241 hyperprolaktinämischen Frauen mit Kinderwunsch, die in die Sprechstunde der Frauenklinik kamen, wurden bis auf 11 Frauen alle mit Bromocriptin therapiert. Bei diesen 11 Patientinnen war die Indikation zur medikamentösen Therapie mit Pravidel[®] auf Grund der Diagnose einer vorzeitigen Menopause, einer Infertilität des Ehemannes oder eines Tubenverschlusses nicht gegeben.

Von den verbleibenden 230 Frauen kann man bei 62 über Erfolg oder Mißerfolg nicht objektiv berichten, da der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Abschluß dieser Arbeit zu kurz war, oder die Patientinnen trotz Aufforderung nach einmaligem Besuch in der Sprechstunde der Poliklinik nicht mehr erschienen, weil sie eine weitere Behandlung von ihren Hausärzten bzw. Gynäkologen bevorzugten.

Bei 29 hyperprolaktinämischen Frauen fand man im Verlauf der systematischen Suche nach der Ursache ihrer Sterilität, verschiedene andere Faktoren, die für eine kinderlose Ehe verantwortlich zu sein schienen. So diagnostizierte man in 15 Fällen eine eingeschränkte, in 3

eine totale Infertilität der Ehemänner, bei 5 Frauen schlecht durchgängige Tuben und in einem Fall ein AGS-Syndrom. Bei den übrigen 139 Patientinnen schien, nach Ausschluß anderer in Frage kommender Faktoren, alleine der erhöhte Prolaktinspiegel die Ursache für die sterilen Ehen zu sein. Aus diesem Kollektiv konnte man in 28 Fällen (20,1%) eine Schwangerschaft induzieren (Tabelle 7). In 2 Fällen wurde nicht nach der Therapie ihrer Hyperprolaktinämie, sondern bei der Durchführung eines RH-LH-Be-
lastungstests eine Ovulation provoziert, die eine Gravidität zur Folge hatte. Bei 26 Frauen mußte durchschnittlich 5.4 Monate mit Bromocriptin therapiert werden, bis es zur Konzeption kam. Bei diesen 28 Schwangerschaften registrierte man eine Frühgravidität, ein mißgebildetes Kind (Analatresie, Hypoplasie des linken Herzens), eine Tubenschwangerschaft und einen Abort (mens III). Insgesamt ergab sich bei den 139 Patientinnen bei der röntgenologischen Untersuchung der Sella turcica in 5 Fällen ein eindeutiger Hinweis auf ein Hypophysenadenom. Die Patientin SE konnte nach der Operation des Tumors trotz erhöhten Prolaktinspiegels (im Durchschnitt 18,5 ng/ml), der vorher allerdings weit über 100 ng/ml lag, schwanger werden.

Tabelle 7: 28 Schwangerschaften von Patientinnen mit Hyperprolaktinämie

Patientin	Alter	HPRL	Therapie P=Pravidel D=Dyneric O=Operation	Zeit von Therapie- beginn bis Konzeption in Monaten	Symptome	Ergebnis
AH	27	15,5 50	P	9	Post-Pill-Amenorrhoe	Frühgeburt
B	27	19,9 39,9	P	5	unregelmäß., anovulat. Zyklen	normal
BG	45	13,1	P	6		normal
DH	28	12,8	P	1	anovulatorische Zyklen	normal
EJ	32	17,4 65,6				normal
EnJ	26	12,3 51,0	P	5	Dysmenorrhoe	normal
ElJ	30	9,6	P + D	12	sek. Amenorrhoe	Analgetresie, Hypoplasie des Herzes, Myoplasie
FH	32	14,7	P	4	sek. Amenorrhoe	normal
GM	27	16,4 54,3	durch RH-LH- Belastung	-	anovulatorische Zyklen	normal
K	28	6,5 38,5	P	7	Ovarialinsuffizienz	normal
KJ	26	19,6	P + D	6	unregelmäßige Zyklen	normal
LA	34	18,4	P + Ovestin	6	Kinderwunsch seit 4 Jahren	normal
MM	27	18,4 51,4				
MB	27	100	O	6	primäre Amenorrhoe	normal
MüB	24	11,7 36,9	P + D	5	Galaktorrhoe	normal
RJ	33	21,1	P	10	Galaktorrhoe, Ovarialzyste	normal
RH	27	172,1 50,7	P	5	sek. Amenorrhoe	normal

Patientin	Alter	HPRL	Therapie P=Pravidel D=Dyneric 0=Operation	Zeit von Therapie- beginn bis Konzeption in Monaten	Symptome	Ergebnis
SH	32	14,0	P	2	Post-Pilll-Amenorrhoe	normal
SB	26	4,6 42,0	durch RH-LH Belastung	-	sek. Amenorrhoe	normal
SR	26	11,3 36,9	P	5	Oligomenorrhoe	normal
SE	27	>100	P	1	Psychophar. Medikation	normal
SG	37	78,0	P	10	Oligomenorrhoe und Hir- sutismus	normal
SpG	32	8,9 94,1	P	6	sek. Amenorrhoe Dysmenorrhoe Dysmenorrhoe Dysmenorrhoe anovulatorische Zyklen C.-Luteuminsuffizienz	Tubenschwangerschaft
StA	29	>100	P	4		
StH	30	15,4	P	6		
TE	31	14,6	P	2		
TU	30	30,3 69,7	P	1		
WE	34	4,6 64,2	P	7		
Mittelwerte	29,5	27,26		5,46		

2.4. MIßERFOLGE DER BROMOCRIPTINTHERAPIE

Von den 139 Patientinnen war es in 111 Fällen nicht möglich eine Schwangerschaft zu induzieren. Bei 75 Patientinnen (67,6%) konnten nach der Senkung des Prolaktinspiegels wieder regelmäßige Zyklen hergestellt werden; außerdem waren aus der Beurteilung der Basaltemperaturkurven eindeutige Ovulationen ersichtlich. 29 Frauen (20,8%) menstruierten zwar regelmäßig, die Temperaturkurven verliefen jedoch monophasisch, oder stiegen nur treppenförmig an. In 7 Fällen (5%) war es bis zum Abschluß dieser Arbeit überhaupt nicht möglich Menstruationen auszulösen. Vergleicht man die Prolaktinspiegel der drei genannten Gruppen vor Beginn der Therapie, so läßt sich kein signifikanter Unterschied erkennen.

Der Gesamtdurchschnitt der Prolaktinspiegel von den 111 Frauen, die nicht schwanger wurden, beträgt 24,3 ng/ml, der Mittelwert der 28 Frauen, die gravide wurden 27,26 ng/ml. Aus dem Vergleich der beiden Durchschnittswerte kann eine Beziehung zwischen pathologisch erhöhten Prolaktinspiegeln vor Beginn der Therapie und der Mißerfolgsrate der Bromocriptinbehandlung ausgeschlossen werden.

2.5. VERTRÄGLICHKEIT DES BROMOCRIPTIN

Das Bromocriptin wird in der Regel sehr gut vertragen. Insgesamt traten bei 5 Frauen, von den 139 mit Bromocriptin behandelten Patientinnen, Nebenwirkungen wie Nausea, Schwindelgefühl und Erbrechen auf. In 2 Fällen waren die Komplikationen jedoch so gering, daß die Behandlung problemlos fortgesetzt werden konnte. Drei Patientinnen (2,1%) dagegen mußten wegen massiven Nebenwirkungen (s.o.) die Therapie mit Bromocriptin abbrechen. Dieser Prozentsatz entspricht in etwa den in der Literatur beschriebenen Angaben. Nach Absetzen des Medikaments waren die Unverträglichkeitsreaktionen rasch verschwunden, so daß in keinem Fall dauerhafte Defekte gesetzt wurden.

3. DISKUSSION

An der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen wurden im Zeitraum vom 1. März 1979 bis 31. Dezember 1980 139 Patientinnen mit Bromocriptin therapiert. Bei diesem Kollektiv machte man alleine die Hyperprolaktinämie für die Sterilität verantwortlich, da vorher bereits Fälle mit sterilen Ehepartnern, Tubenverschluß, vorzeitiger Menopause oder zu kurzfristiger Behandlungsdauer ausgeschlossen worden waren.

Von diesen 139 Frauen, die alle Kinderwunsch äußerten, wurden 28 schwanger (20,1%). In der Literatur findet man Angaben, die zwischen 21 und 76 % schwanken (siehe Literaturübersicht). Diese niedrige Erfolgsquote beruht sicherlich zum Teil auf ein negativ vorselektiertes Patientengut. Betrachtet man den durchschnittlichen Zeitraum von 5 Jahren und 4 Monaten, in dem die Patientinnen Kinderwunsch äußerten, so geht deutlich daraus hervor, daß sich viele Frauen eher von ihrem Hausarzt bzw. Gynäkologen behandeln lassen, bevor sie in der Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik erscheinen; folglich würde eine statistische Erhebung über die Erfolge

einer Bromocriptintherapie bei freipraktizierenden Gynäkologen möglicherweise besser ausfallen. Ein weiterer Grund für niedrige Erfolgsquoten könnte eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme darstellen, die bei ambulanter Behandlung nur sehr schwer beeinflussbar ist.

Für die zum Teil sehr stark abweichenden Ergebnisse in der Literatur gibt es allerdings keine Erklärung. Auffallend ist jedoch die relativ geringe Patientenzahl einiger Autoren, die möglicherweise über ein vorselektiertes Patientenkollektiv berichten.

Der Zeitraum von Therapiebeginn bis zur Schwangerschaft betrug im Durchschnitt 5,4 Monate und schwankt zwischen einem und 12 Monaten. KELLER und COELINGH BENNINK berichten dagegen, daß eine Bromocriptinbehandlung bereits nach 1-3 Monaten eine Schwangerschaft induziere, während RJOSKE et al einen Zeitraum von 1 bis 10 Monaten nennen.

Von den 111 Frauen, die nicht konzipierten, konnte man in 67,6 % der Fälle regelmäßige, biphasische Zyklen provozieren. Dieser Prozentsatz weicht nicht wesentlich von den meisten Literaturangaben ab (SCHULZ et al 65%; BADANO et al 57 %), KELLER dagegen behauptet in 80% und COELINGH BENNINK

sogar in 100 % normale Zyklen wiederherstellen zu können. Diese hohe Erfolgsquote scheint, wie bereits oben berichtet, auf ein vorselektiertes Patientenkollektiv zu beruhen.

Bei den 28 Schwangerschaften traten eine Frühgravidität, ein Abort, und eine Tubenschwangerschaft auf. Dieses Ergebnis gibt keinen Hinweis darauf, daß das Bromocriptin diese Komplikationen in den Schwangerschaften verursachen würde. In einem Fall wurde ein mißgebildetes Kind mit einer Analatresie und einer Hypoplasie des linken Herzens geboren; auch daraus läßt sich sicherlich nicht die Schlußfolgerung einer teratogenen Wirkung des Bromocriptins ziehen.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit, so zeichnet sich in manchen Punkten nicht der in der Literatur beschriebene Erfolg der Bromocriptintherapie ab; es geht dennoch deutlich daraus hervor, daß der Prolaktininhibitor Bromocriptin in Bezug auf die Sterilitätstherapie ein aus der Gynäkologie nicht mehr wegzudenkendes Medikament darstellt. Weiterhin sollte diese Arbeit den, in der Literatur bereits häufig berichteten, Hinweis bekräftigen, daß bei einer Sterilität immer zuerst der Prolaktinspiegel bestimmt werden sollte, bevor weitere diagnostische Schritte erwogen werden. In ca. 20 % scheint alleine das pathologisch er-

höhte Prolaktin die Ursache für eine Sterilität zu sein.

Für die Praxis stellt die Bromocriptintherapie zur Behandlung einer hyperprolaktinämischen Sterilität eine durchaus gerechtfertigte und erfolgversprechende Methode dar.

4. ZUSAMMENFASSUNG

An der Universitäts-Frauenklinik Erlangen wurden im Zeitraum vom 1.3.1979 bis 31.12.1980 5681 Bestimmungen des Serum-Prolaktinspiegels durchgeführt. Davon waren 1789 Werte pathologisch erhöht. Von den insgesamt 446 in der Poliklinik behandelten Frauen mit Hyperprolaktinämie, äußerten 241 seit durchschnittlich 4 1/2 Jahren Kinderwunsch. Leitsymptome, über die die Patientinnen in 83,6% der Fälle klagten, waren Amenorrhoe, Anovulation und Corpus-Luteum-Insuffizienz. Von 139 hyperprolaktinämischen Frauen, die zur Senkung des erhöhten Prolaktinspiegels mit Bromocriptin therapiert wurden, konnte man in 28 Fällen (20,1%) eine Schwangerschaft erzielen; in 75 Fällen (67,6%) erreichte man biphasische, ovulatorische Zyklen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Badano Alberto R., Miechi Hector R., Mirkin A.,
Arcangeli O., Aparicio N., Rodriguez A.,
Oliva A., Turner D., Figueroa Casas P.
Bromocriptine in the Treatment of Hyper-
prolaktinemic Amenorrhea
erschienen in "Fertility and Sterility"
February 1979
- 2.) Blüm V.
Prolaktin: Phylogenetische Aspekte
erschienen in "Der Gynäkologe" 10/1977
- 3.) Coelingh Bennink, H.J.T.
Intermittent Bromocriptine Treatment for the
Induction of Ovulation in Hyperprolaktinemic
Patients
erschienen in "Fertility and Sterility"
März 1979
- 4.) Eversmann T., K. von Werder
Hyperprolaktinämische Infertilität: Diagnose
und Therapie
erschienen in "internistische Welt" Mai 1978

- 5.) Flückiger E.
Regulation der Prolaktin-Sekretion
erschienen in "Der Gynäkologe" 10/1977
- 6.) Göser R., Schindler A.E.
Bei Amenorrhoe an Tumoren der Sella denken
erschienen in "Ärztliche Praxis" 11.10.1980
- 7.) Göser R., Schindler A.E.
Hyperprolaktinämie-Schwerwiegende Folgen:
Libido- und Potenzstörungen
erschienen in "Ärztliche Praxis" 18.10.1980
- 8.) Hornykiewicz O.
Neuropharmakologie der endokrinen Steuerung
von Dopamin
Vorträge des Symposiums vom 1. April 1978
in Wien
- 9.) Hwang P., Guyda H., Friesen H.
A radioimmunoassay for human prolactin
erschienen in Proc. nat. Acad. Sci (Wash.)
1971

10.) Keller P.J.

Sterilität durch Hyperprolaktinämie
erschienen in " Therapeutische Ursachen"
Juni 1980

11.) Lewis U.J. Singh R.N.P., Seavey B.K.

Human prolaktin: Isolation and some properties
erschienen in Biochem. biophys. Res. Commun.
1971

12.) Leyendecker G., Nocke W., Schmidt-Gollwitzer M.,
Entzian W., Del Pozo E.

Klinik der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe
erschienen in " Der Gynäkologe" 10/1977

13.) Rjosk H.K., Fahlbusch R., von Werder K.

Hyperprolaktinämie und Sterilität
erschienen in "Archives of Gynäkology"

14.) Santeler P., Martin J., Daxenbichler G.

Prolaktin und Sterilität
erschienen in "Wiener klinische Wochenschrift"
4. Juli 1980

- 15.) Schindler A.E.
Bromocriptin-Therapie mit niedriger Dosis
beginnen
erschieden in "Ärztliche Praxis" 21.10.1980
- 16.) Schmolck A., Mettler L.
Hyper- und Normoprolaktinämie bei Amenorrhoe
und Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom
erschieden ind Orginalarbeiten, Med. Klin.
74 (1979) 1273-1278 (Nr.36)
- 17.) Schneider H.P.G., Bohnet H.G.
Hyperprolaktinämische Amenorrhoe und An-
ovulation erschieden in "Der Gynäkologe"
10/1977
- 18.) Schneider W.H.F.
Hyperprolaktinämie als Ursache von Zyklus-
und Fertilitätsstörungen
Vorträge des Symposiums vom 1.April 1978
in Wien
- 19.) Schulz K.D., Geiger W., Künzig H.J.,
Kloppenburger W.
Der Einfluß Prolaktin-inhibierender Substanzen
auf den normalen Zyklus und auf prolaktinab-
hängige, normoprolaktinämische Erkrankungen
der Frau
erschieden in "Der Gynäkologe" 10/1977

20.) Shome B., A.F. Parlow

Human pituitary prolactin (hPRL): The entire
linear amino acid sequence

erschienen in J.clin. Endocr.45, 1112 (1977)

21.) Skrabanek P., Mc Donald D., Meagher D.,

de Valera, Carrol C., Lanigan O., Powell D.

Clinical Course and Outcome of Thirty-Five-
Pregnancies in Infertile Hyperprolaktinemic
Woman

erschienen in "Fertility and Sterility"

April 1980

22.) Spona J.

Bestimmung und Bewertung der Prolaktinspiegel
und des Wachstumshormons

Vortrag des Symposiums in Wien am 1. April 1978

23.) Tscherne G.

Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie

erschienen in "Wiener Klinische Wochenschrift"

Dezember 1979

24.) v. Werder K., Fahlbusch R., Rjosk H.K.

Hyperprolaktinämie

erschienen in "Der Internist" 18, 520-528 (1977)

Herrn Professor Dr. K.G. Ober danke ich für
die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor
Dr. Hermann Becker für die Überlassung des
Themas, die freundliche Unterstützung und die
Erteilung von Ratschlägen bei der Durchführung
der Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Wolfgang Rindt
für die Anfertigung der Abbildungen.

L e b e n s l a u f

Name: Peter HÖLLEIN

geboren am: 28. Mai 1953

in: Burglengenfeld

Staatsangehörigkeit: deutsch

Namen der Eltern: Raimund Höllein, Eisengießereitechniker
Anna Höllein, geb. Schmidt

Schulbildung: 1959-63 Volksschule Dietldorf
1963-72 Goethegymnasium in Regensburg
1973-74 Wehrdienst
1974-76 Studium der Physik und Chemie
an der Universität Regensburg
1976-77 Studium der Medizin in Genua
(Italien)
1977-83 Studium der Medizin an der
Universität Erlangen-Nürnberg

Prüfungen: Juni 1972 Abitur
März 1979 Ärztliche Vorprüfung
März 1980 Erstes Staatsexamen
März 1982 Zweites Staatsexamen
Mai 1983 Drittes Staatsexamen

Erlangen, im Oktober 1983

